

ОБЗОРЫ

Н.Д. Яранцева, А.И. Жебентяев

ПРИМЕНЕНИЕ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА

Витебский государственный медицинский университет

Представлен обзор литературных данных об использовании тонкослойной хроматографии для определения производных фенотиазина.

Ключевые слова: производные фенотиазина, метаболиты, ТСХ, ВЭТСХ, денситометрия.

Тонкослойная хроматография (ТСХ) является одним из наиболее эффективных и доступных методов разделения и идентификации лекарственных средств. Методы ТСХ позволяют также проводить экспрессное определение лекарственных веществ в биологических жидкостях. Путём предварительного разделения методом ТСХ можно повысить селективность количественного определения лекарственных веществ. Актуальной является разработка унифицированных методик ТСХ для проведения испытания на подлинность и разделения лекарственных веществ.

Производные фенотиазина (ФНТ) широко используются в медицине в качестве нейролептиков, антидепрессантов, антиаритмических и других средств [1]. Эти лекарственные средства применяются в малых дозах, активно метаболизируют в организме и требуют для контроля качества высокочувствительных методов анализа. Разделение и идентификация методом ТСХ производных фенотиазина представляет определенную сложность ввиду близости их физико-химических свойств и, как следствие, характеристик удерживания и характера взаимодействия с подвижной и неподвижной фазами.

С середины девяностых годов и по настоящее время используется несколько стандартных схем для ТСХ-определения

производных фенотиазина [2,3]. Эти методики основаны на использовании высокотоксичных органических растворителей (бензол, диоксан, метанол, ледяная уксусная кислота и др.). Большинство используемых хроматографических систем содержат в своем составе растворы аммиака различной концентрации. Результаты, полученные при использовании таких подвижных фаз, отличаются низкой воспроизводимостью.

Существенное влияние на хроматографическую подвижность производных фенотиазина оказывают природа и концентрация основного компонента в системе, характер радикала в положении 10 цикла фенотиазина (азотсодержащие гетероциклы, по сравнению с диалкиламиноалкильными заместителями, в подавляющем большинстве систем обладают значительно большей сорбцией на силикагеле) [4], наличие близких по донорно-акцепторным свойствам групп Cl- и -CF₃ приводит (при наличии сходных структур) к близкой хроматографической подвижности этих соединений [5,6].

В качестве сорбентов в методе ТСХ используют силикагели различного зернения, обработанные или не обработанные реагентами для осуществления как прямого, так и обращенно - фазового вариантов хроматографии, а также целлюлозу, оксид алюминия, полиамид. На территории СНГ часто используются хроматографические пластины марки Sorbfil на полимерной основе (полиэтилентерефталат) или алюминиевой подложке. ТСХ - пластины на стеклянной подложке являются химически прочными и могут многократно обрабатываться агрессивными реагентами, а также возможно проводить их многократную (до 10 раз) регенерацию [7]. Часто на практике применяются пластины этих модификаций с люминофором с возбуждением 254 нм.

Эффективность разделения веществ со схожими структурными и химическими свойствами в большой степени зависит от выбора подвижной фазы.

Для исследования хроматографического поведения производных фенотиази-

на применяют системы, содержащие растворители разной полярности: гексан, циклогексан, бензол, диоксан, ацетон, хлороформ, метанол, этанол, этилацетат, диэтиламин и аммиак [3,8,9].

В работе [10] изучено хроматографическое поведение 7 соединений производных ФНТ (аминазин, перциазин, этаперазин, нонахлазин, сонапакс, трифтазин, тизерцин) при использовании различных бинарных смесей органических растворителей (гексан, метанол, бензол, хлороформ, ацетон, диоксан, этилацетат, диэтиловый эфир). В качестве оптимальной выбрана система бензол: метанол, а также получено уравнение, позволяющее прогнозировать значение R_f некоторых соединений фенотиазинового ряда на пластинах с силикагелем и рассчитывать оптимальный состав элюента для разделения любой гипотетической смеси веществ этой группы:

$$R_f = a_0 + a_1 f(e) + a_2 f(n) + a_{1p} \varphi P_1 + a_{2p} (1 - \varphi) P_2,$$

где a_0 , a_1 , a_2 - рассчитанные значения коэффициентов для каждого вещества,

a_{1p} , a_{2p} - коэффициенты суммарного вклада каждого растворителя в полярность элюента,

φ - объемная доля метанола в смеси,
 P_1 – полярность метанола,
 P_2 – полярность бензола.

Обоснован выбор критерия для оценки хроматографического разделения, установлены возможные корреляции между физико-химическими свойствами и хроматографическим поведением с целью использования полученных данных для разработки новых методик [9]. Экспериментально доказано, что воспроизводимость величин R_f существенно выше в системах, содержащих диэтиламин.

Авторами [11] установлено, что на хроматографическую подвижность N-замещенных производных фенотиазина преимущественно влияет характер радикала в положении 10. В качестве подвижных фаз использовались системы растворителей: н-гексан – ацетон – диэтиламин (50:30:2), этилацетат – н-гексан – диэтиламин (50:15:2), этилацетат – этанол – 10% раствор аммиака (17:2:05). Наличие азот-

содержащих гетероциклов в заместителе, находящемся в положении 10 (трифтазин, метеразин, этаперазин, нонахлазин), как правило, приводит к уменьшению величин R_f во всех изученных системах как на пластинах силицид, так и на пластинах силуфол УФ-254.

В работе [12] рассчитаны значения коэффициентов селективности и степени разделения, и на основании полученных данных оптимальное разделение смеси лекарственных веществ из группы 10-ацилпроизводных фенотиазина достигается в системе этилацетат – гексан – диэтиламин (50:15:2).

В работе [13] предложены хроматографические системы, которые позволяют идентифицировать некоторые производные фенотиазина: для 10-алкилпроизводных (аминазин, трифтазин, дипразин, пропазин, динезин) подвижная фаза состава этилацетат – этанол – 25% раствор аммиака (170:20:10); для 10-ацилпроизводных (хлорацизин, фторацизин, нонахлазин, нонафтазин, этмозин) лучшей является система н-бутанол – хлороформ – 25% раствор аммиака (8:3:0,5).

Авторами [14] разработана унифицированная методика, позволяющая на основе использования трёх систем растворителей (гексан-ацетон-диэтиламин (50:30:2), гексан-ацетон-диэтиламин (70:30:5), гексан- этилацетат-диэтиламин (15:50:2)) осуществлять внутригрупповую дифференциацию ФНТ на алкиламино-, алкилпiperазин- и ацилсодержащие производные, а также проводить испытания на «посторонние» фенотиазины.

Для идентификации 12 [15] и 20 [16] веществ группы фенотиазина была предложена трехкомпонентная система растворителей толуол – изопропанол – 25% раствор аммиака.

Подвижная фаза метанол – 25% раствор аммиака (100:1,5) применяется для обнаружения хлорпромазина в смеси с некоторыми производными тиоксантина [17].

Применение полярных растворителей для разделения производных фенотиазина объясняется высокой адсорбционной способностью силикагеля по отношению к катионам данных лекарственных веществ.

Однако, при использовании полярных растворителей значения R_f фенотиазинов невелики. Введение в систему неорганических кислот или солей увеличивает подвижность разделяемых веществ, возможно, за счет образования ионных пар [9].

Хроматографическую подвижность 10-алкилпроизводных фенотиазина и их возможных примесей исследовали в системах, включающих полярный органический растворитель, неограниченно смешивающийся с водой, и водный раствор неорганической соли или кислоты [18]. Исследовано влияние природы полярного органического растворителя на подвижность аминазина, прометазина, трифтазина, фторфеназина и сульфоксидов аминазина, прометазина и фторфеназина при обращенно-фазовом варианте ТСХ. Исследовано влияние противоиона на подвижность 10-алкилпроизводных фенотиазина и их сульфоксидов в ион - парных системах. Изучено влияние концентрации противоиона на хроматографическое удерживание исследуемых лекарственных веществ и их сульфоксидов. Разработана методика, позволяющая разделять и идентифицировать некоторые производные фенотиазина и их метаболиты методом тонкослойной хроматографии, а также определять сопутствующие примеси и проводить экспрессное определение лекарственных средств в биологических жидкостях.

В работе [19] для разделения некоторых веществ группы 10-ацилпроизводных фенотиазина, обладающих антиаритмической активностью, в тонких слоях силикагеля предложена подвижная фаза системы ацетон-вода (8:2).

Хроматографическое поведение 12 веществ группы производных фенотиазина изучено в работе [20]. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетона с буферным раствором pH 7,4, в состав которого входит *трис*-(гидроксиметил)-аминометан («трис»). Рассчитаны коэффициенты разделения и распределения.

Обращенно-фазовый вариант тонкослойной хроматографии использовался [21] для расчета коэффициентов разделения некоторых липофильных лекарственных средств группы производных фено-

тиазина. Выбрана оптимальная двухкомпонентная подвижная фаза и условия разделения.

Проведен сравнительный анализ 30 различных подвижных фаз для идентификации и определения промазина, фторфеназина, трифтазина и хлорпромазина [22]. Из них 8 возможно использовать для ТСХ исследуемых лекарственных веществ с достаточно высокой чувствительностью. Предел обнаружения методик - от 0,009 до 0,260 мкг. Количественный анализ проводился денситометрически в ультрафиолетовой области спектра.

Предложен метод тонкослойной хроматографии с денситометрическим определением продуктов разложения трифлуоперазина [23]. Продукты были получены по реакции с пероксидом водорода при разных температурных режимах. Разделение проводили на готовых пластинах фирмы Merk в системе хлороформ – этанол (7:3).

Разработаны тесты для определения чистоты четырех лекарственных средств, содержащих производные фенотиазина (хлорпромазин, левомепромазин, прометазин, трифлуоперазин) [24]. Подвижной фазой служила система растворителей циклогексан – диэтиламин (1:1). Определение примесей проводилось денситометрически. Количество посторонних примесей составило 0,15 – 0,96%.

Изучены хроматографические свойства семи представителей производных фенотиазина (аминазин, перициазин, этаперазин, нонахлазин, сонапакс, трифтазин, тизерцин) методом ТСХ на силикагеле в однокомпонентных элюентах [25]. Оптимальными выбраны элюенты, содержащие аммиак. Установлены оптимальные составы элюентов в бинарных и тройных смесях растворителей для разделения исследуемых соединений. Обоснована перспективность использования аммиака в качестве модификатора силикагеля. Для ТСХ - скрининга целесообразно использовать метод двумерной тонкослойной хроматографии. Оптимальными признаны следующие сочетания элюентов: ацетон – 25% аммиак (99:1) – метанол и ацетонитрил – аммиак (95:5) – метанол. Реализова-

но полное разделение исследуемых веществ методом двумерной тонкослойной хроматографии.

Тонкослойная хроматография была предложена [26] для разделения и идентификации хлорпромазина в смеси с некоторыми другими психотропными лекарственными средствами из биологических жидкостей (кровь, моча). В качестве подвижных фаз использовали системы состава диэтиловый эфир - диоксан (40:60), диэтиловый эфир - 15% раствор аммиака – бензол (80:10:10).

Авторы [27] для обнаружения хлорпромазина и его основных метаболитов (моно- и ди-десметил, 7-гидрокси-, N-оксид-, сульфоксид и N-оксид-сульфоксид) использовали ТСХ на силикагеле в системе 15% n-пропанол в дихлорметане при pH от 2 до 12.

Предложены высокочувствительные методики [28,29] определения хлорпромазина и его основных метаболитов в плазме и моче больных шизофренией и получающих длительное лечение этим лекарственным веществом.

Для определения 23 веществ группы фенотиазина в лекарственных средствах, биологических жидкостях и трупном материале используется четырехкомпонентная система растворителей толуол – ацетон – этанол - 25% раствор аммиака [2].

Тонкослойная хроматография использована для очистки, разделения и идентификации производных фенотиазина, изолированных из трупного материала, и отделения их от 8 алкалоидов опия в системе растворителей этилацетат – метанол – 25% раствор аммиака (17:2:1) на незакрепленном гипсовом слое силикагеля КСК [3]. Выделенные методом ТСХ производные фенотиазина элюируют смесью этанола и аммиака (9:1) и подвергают дальнейшему исследованию хроматографическими (ТСХ или ГЖХ) или спектральными (спектроскопия в УФ- и видимой области спектра) методами.

Для проявления хроматограмм используются следующие реагенты: реактив Драгендорфа, реактив Марки, 5%-ный раствор железа (III) в 25%-ной серной кислоте, 10%-ный раствор серной кислоты в

этаноле. В качестве проявителей можно использовать красители, такие как толуодиновый синий О [30]. Авторами [31] предложен лимонно - кислый / уксусно - ангидридный реагент (CAR), чувствительность которого в 2,5 – 15 раз превышает чувствительность реакции с реагентом Драгендорфа. И.С. Кувырченкова [32] рекомендует проявлять хроматограммы 10% свежеприготовленным щелочным раствором гидроксиламина гидрохлорида с последующей обработкой 16% раствором азотной кислоты.

На практике применяется современный вариант ТСХ - высокоэффективная тонкослойная хроматография (ВЭТСХ). Этот метод чувствительный, не требует больших затрат времени и часто используется для определения производных фенотиазина в биологических жидкостях. Для ВЭТСХ – пластин регламентируется более узкий диапазон фракций силикагеля (средний диаметр частиц – 5 мкм), по сравнению с классическим вариантом ТСХ (20 мкм). Более узкое распределение повышает эффективность пластин, т.е. пятна разделяемых веществ становятся более компактными (меньшими по размерам) и поэтому лучше разделяются при прохождении фронта элюента на более короткое расстояние.

В работе [33] метод высокоэффективной тонкослойной хроматографии предложен для разделения и количественного денситометрического определения хлорпромазина и тиоридазина в плазме. Методика позволяет проводить определение при концентрации 10 нг/мл лекарственного средства в плазме крови пациента, что значительно ниже терапевтических доз этих лекарственных средств.

Авторами [34] методом симплексного математического планирования осуществлен подбор оптимальной подвижной фазы для сульфоксидов фенотиазина, отличающихся только алкильными заместителями при азоте фенотиазинового ядра. Наилучшие результаты разделения получены при использовании системы состава толуол – этилацетат – хлороформ (30:50:20).

ВЭТСХ - методика [35] позволяет определять до 0,25 нг/мл хлорпромазина в плазме крови, а методики [36,37] – от 0,5 нг/мл и выше хлорпромазина в смеси с амитриптилином, нортриптилином, имипрамином и деспрамином.

Проведено сравнительное исследование методов ВЭТСХ и ВЭЖХ для качественного и количественного анализа некоторых производных фенотиазина. По результатам исследования предложено определять промазин, прометазин и тиоридазин в рутинных случаях методом ВЭТСХ в комбинации с денситометрией [38]. Разделение проводили на готовых хроматографических пластинах фирмы Merk (Германия) в системе ацетон – метанол – 25% раствор аммиака (90:10:2). Количественное определение содержания лекарственного средства в пробе проводилось в диапазоне концентраций от 1 нг до 247 нг.

В фармацевтическом анализе используется комбинация ТСХ с масс-спектрометрией [39]. Этот высокочувствительный метод применяется для идентификации и определения примесей в лекарственных средствах и метаболитов лекарственных веществ группы фенотиазина в биологических объектах. Разработаны методики, в которых изучаемое лекарственное средство элюируют из зоны адсорбции растворителем или смесью растворителей, с учетом физико-химических свойств, и в дальнейшем масс-спектрометрическому анализу подвергают элюат. Предложен оригинальный сканирующий масс-спектроскопический анализатор, считающий информацию непосредственно с хроматографической пластины, не требующий элюирования вещества.

В методиках [22-24,26,28,33-39] количественная оценка содержания лекарственных средств проводилась денситометрически. Фотоденситометрический метод может быть использован без выделения вещества с пластины и основан на определении не только площади пятна, но и его интенсивности. Этот метод определения концентрации веществ позволяет проводить достаточно точные количественные определения всех разделенных веществ (до 2-10%) непосредственно на пластине за

короткий промежуток времени. Применение денситометрического метода позволяет увеличить чувствительность и точность определения разделенных веществ с применением тонкослойной хроматографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен обзор литературных данных об использовании тонкослойной хроматографии для определения производных фенотиазина. Рассмотрены способы и методики разделения, идентификации, определения сопутствующих примесей, количественного определения производных фенотиазина и их метаболитов в различных лекарственных формах и биологических объектах методом ТСХ.

SUMMARY

N.D. Yarantseva, A.I. Zhebentyaev
APPLICATION OF THIN - LAYER CHROMATOGRAPHY FOR THE DETERMINATION OF SOME PHENOTHIAZINE DERIVATIVES

A review of the use of thin - layer chromatography in analysis of phenothiazine derivatives is presented. The methods and techniques of the separation, identification, establishment of good-quality, quantitative determination of phenothiazine derivatives and their metabolites in pharmaceutical preparations and biological matrices are reviewed.

Keywords: phenothiazine derivatives, metabolites, TLC, HPTLC, densitometry.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д. Машковский. - 15-е изд. - М.: Новая волна, 2008. - 1206 с.
2. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. -2nd ed. London: The Pharmaceutical Press. - 1986. - 1223 p.
3. Саломатин, Е.М. Химико-токсикологическое изучение психотропных препаратов фенотиазинового ряда: Автореф. д-ра фармац. наук: 15.00.02.

- / ММА им. И.М. Сеченова. - М., 1991. - 51 с.
4. Gowda, A.T. Determination of triflupromazine (TFH) and trifluopromazine hydrochlorides (TPH) in pharmaceutical preparations / A.T. Gowda // Indian J. Pharm. Sci. - 1995. - Vol. 46, N 6. - P. 220 – 222.
 5. Chlorpromazine excretion. II. Improved TLC procedures for fractionating the urinary drug content into chemical subgroups of CPZ metabolites / I.S. Forrest [et al.] // Commun Psychopharmacol. – 1978. – Vol.2, №2. – P.131-138.
 6. Puzanowska-Tarasiewicz, H. Determinations of phenothiazines in drugs / H. Puzanowska-Tarasiewicz, J. Karpinska // Pharamazie. – 1992. – Vol.47, №12. – P. 887 – 892.]
 7. Березкин, В.Г. Количественная тонкослойная хроматография / В.Г. Березкин, А.С. Бочков. - М.: Наука, 1994. - 183 с.
 8. Somsen, G.W. Planar chromatography coupled with spectroscopic techniques / G.W. Somsen, W. Morden, I.D. Wilson // J. Chromatogr. A - 1995. - Vol. 703. - P. 613-665.
 9. Прокофьева, В.И. Разработка системы стандартизации и контроля качества лекарственных средств группы фенотиазина: Автореф. д-ра фармац. наук: 15.00.02. / 1 Моск. мед. ин-т. - М., 1989. – 35 с.
 10. Разделение и идентификация соединений ряда фенотиазина методом тонкослойной хроматографии / З.А. Темердашев [и др.] // Журнал аналит. химии. – 2006. – Т. 61, № 1. – С.6-9.
 11. Идентификация производных фенотиазина методом TCX на разных видах сорбента / М.Л. Мудасигана [и др.] // Фармация. – 1993. – Т. 38, № 1. – С.58-59.
 12. Применение тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии для идентификации и разделения 10-ацилпроизводных фенотиазина / Ц. Дашибалын [и др.] // Фармация. – 1989. – Т. 38, № 6. – С.39-41.
 13. Арзамасцев, О.П. Ідентифікація деяких похідних фенотіазину методом тонкошарової хроматографії / О.П. Арзамасцев [и др.] // Фармац. журн. – 1980, № 6. – С. 61 – 62.
 14. Сибилев, А.В. Разработка унифицированных хроматографических методик оценки качества производных фенотиазина / А.В. Сибилев, Ц. Дашибалын // Фармация. - 1989. - Т. 38, № 5. - С. 75.
 15. Steinbrecher, K. Thin – layer chromatographic identification of phenothiazine derivative drugs: interlaboratory study / K. Steinbrecher // J. Assoc. Off Anal. Chem. – 1986. – Vol.69, №6. – P.1030-1034.
 16. Steinbrecher, K. Thin-layer chromatographic identification of phenothiazine derivative drugs / K. Steinbrecher // J. Chromatogr. - 1983. - Vol. 463. - P.70-74.
 17. Belal, F. Analysis of pharmaceutically-important thioxanthene derivatives / F. Belal, M.M. Hefnawy, F.A. Aly // J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis - 1997. - Vol. 16. - P.369-376.
 18. Яранцева, Н.Д. Исследование хроматографического поведения некоторых 10-алкилпроизводных фенотиазина в тонких слоях силикагеля / Н.Д. Яранцева, А.И. Жебентяев // Фармация Беларуси на рубеже веков. Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. - Минск, 2001. - С.145 - 146.
 19. Ёршик, В.М. Исследование хроматографического поведения лекарственных веществ антиаритмического действия методом TCX / В.М. Ёршик, А.И. Жебентяев // Вестник фармации. – 2006. – Т. 32, № 2. – С. 34-41.
 20. Brzezinska, E. Determination of the partition and distribution coefficients of biologically active compounds by reversed-phase thin-layer chromatography / E. Brzezinska, J. Stolarska // J. of planar chromatography. – 2005. - Vol. 18. - P. 443-449.
 21. Hulshoff, A. A reversed-phase thin-layer chromatographic method for the determination of relative partition coefficients of very lipophilic compounds / A. Hulshoff, J.H. Perrin // J. Chromatogr. - 1976. - Vol. 120. - P. 65-80.
 22. Maślanka, A. Densitometric high-performance thin-layer chromatography identification and quantitative analysis of psychotropic drugs / A. Maślanka , J. Krzek // Jagiellonian University, Collegium Medicum, Department of Inorganic and Analytical Chemistry. – 2005. Vol.88, №1. – P.70-79.
 23. Derivative spectrophotometric, thin-layer chromatographic-densitometric and high-performance liquid chromatographic determi-

- nation of trifluoperazine hydrochloride in presence of its hydrogen peroxide induced-degradation product / Alaa El-Gindy [et al.] // J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis - 2002. - Vol. 27. - P. 9-18.
24. Adám, I. Chromatographic purity tests of various phenothiazine derivatives. I. Thin-layer chromatography / I. Adám, O. Papp, I. Simonyi // Acta Pharm. Hung. - 1990. - Vol. 60, №5-6. - P.197-203.
25. Оптимизация условий ТСХ – скрининга производных фенотиазина / Р.А. Клищенко [и др.] // Хим. – фарм. журнал. – 2006. – Т. 40, №12. – С. 51- 53.
26. Poisonings with psychotropic drug mixtures: analysis using the thin-layer chromatography method. / Kiliuviene G. [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2002. - Vol. 38, №5. – P.550-552.
27. Blanchard, D.S. A TLC fluorescence derivatization assay for chlorpromazine and its non-conjugated hepatic microsomal metabolites / D.S. Blanchard, M.D. Burke, T.C. Orton // J. Pharm. Biomed. Anal. – 1983. – Vol.1, №2. – P.195-203.
28. Chan, T.L. Quantitation of chlorpromazine and its metabolites in human plasma and urine by direct spectrodensitometry of thin-layer chromatograms / T.L. Chan, G. Sakalis, S. Gershon // Adv. Biochem. Psychopharmacol. - 1974. - Vol.9, №10. - P.323-333.
29. Turano, P. Thin-layer chromatography of chlorpromazine metabolites. Attempt to identify each of the metabolites appearing in blood, urine and feces of chronically medicated schizophrenics / P. Turano, W.J. Turner, A.A. Manian // J. Chromatogr. - 1973. - Vol. 293. - P. 277.
30. McKamey, M.R. Chromatographic, mass spectral, and visible light absorption characteristics of toluidine blue O and related dyes / M.R. McKamey, L.A. Spitznagle // J. Pharm. Sci. – 1975. - Vol. 64, №9 – P.1456-1462.
31. Kato, N. A TLC visualization reagent for dimethylamphetamine and other abused tertiary amines / N. Kato, A.Ogamo // Sci Justice. – 2001. – Vol.41, №4. – P.239-44.
32. Кувырченкова, И.С. Методики анализа производных фенотиазина / Кувырченкова И.С. // Фармация. - 2006. - №6. - С. 18 - 21.
33. Davis, C.M. Quantitative determination of chlorpromazine and thioridazine by high-performance thin-layer chromatography / C.M. Davis, C.A. Harrington // J. Chromatogr. Sci. - 1984. - Vol.22, №2. - P.71-74.
34. Separation of N-alkyl phenothiazine sulphones by HPTLC using an optimum mobile phase / C. Cimpoiу [et al.] // J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis - 2002. - Vol. 28. - P. 385-389.
35. Cooper, J.K. Subnanogram quantitation of chlorpromazine in plasma by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection / J.K. Cooper, G. McKay, K.K. Midha // J. Pharm. Sci. – 1983. – Vol.72, №11. – P.1259-262.
36. Fenimore, D.C. Determination of drugs in plasma by high-performance thin-layer chromatography / D.C. Fenimore, C.M. Davis, C.J. Meyer // Clin. Chem. - 1978. - Vol.24, №8. - P.1386-1392.
37. High-performance thin-layer chromatographic determination of psychopharmacologic agents in blood serum / D.C. Fenimore [et al.] // J. Chromatogr. - 1977. - Vol. 142. - P. 399-409.
38. Wojciak-Kosior, M. Determination of phenothiazine derivatives by high-performance thin-layer chromatography combined with densitometry / M. Wojciak-Kosior, A. Skalska, A. Matysik // J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis - 2006. - Vol. 41. - P. 286-289.
39. Wilson, I.D. The state of the art in thin-layer chromatography-mass spectrometry: a critical appraisal / I.D. Wilson // J. Chromatogr. - 1999. - Vol. 856. - P. 429-442.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра токсикологической
и аналитической химии,
тел. раб.: 8 (0212) 37-00-06,
e-mail: yarantseva@tut.by

Яранцева Н.Д.

Поступила 24.02.2010 г.
